

ХОББ – динамика в нашите познания

Проф. Никола Алексиев

Резюме

Настоящият обзор е съставен от данните от 325 литературни източника, публикувани в интернет за последните 4 месеца на 2008 г. Посочва се голямата честота и смъртност при ХОББ. Направен е преглед на съвременните познания по проблема за отделните направления на заболяването: епидемиология, рискови фактори, същност на болестта, форми, патогенеза, методи за диагноза и оценка, фармакологично, нефармакологично, хирургично и инвазивно бронхологично лечение, характеризиращи се с голяма положителна динамика. Очертани са бъдещите насоки.

Ключови думи: ХОББ, BOLD study, системно заболяване, интердисциплинарен проблем, фенотип, BODE-index, фармакологично лечение, белодробна рехабилитация, хирургично лечение, инвазивна бронхология

Началото на новото хилядолетие е белязано с динамично развитие на нашите познания за различни заболявания и преди всичко за сърдечно-съдовите, злокачествените и белодробните заболявания. Особено голяма динамика в нашите познания по пулмология се отбелязва при белодробния карцином, ХОББ и астмата. Това се обяснява с нарастване на честотата и смъртността при тези заболявания, с огромния финансов товар върху икономиката, с тяхната медико-социална значимост, с огромния напредък, реализиран в постиженията на химията, физиката и биологията.

Забележителна е положителната динамика в нашите познания за ХОББ – тема на настоящия брой на списанието, и то динамика във всички аспекти на заболяването – дефиниция, епидемиология, патогенеза, патофизиология, патология, клиника, лечение и профилактика. Доказателство за тази динамика са честите осъвременявания на основните документи – т.н. **guidelines** – международни указания, ръководства и инструктивни материали, третиращи тези проблеми. Така Глобалната инициатива за хронична обструктивна белодробна болест (GOLD) публикува първия си доклад „Стратегия за диагноза, лечение и превенция на ХОББ“ 2001 г., последва осъвременяване през 2006 г., 2007 г. и последно 2008 г., отразяващо отделните аспекти на заболяването въз основа на задълбочен прочит от Научната комисия към GOLD на натрупани нови данни през годините. Чести са осъвременените **guidelines** и на американски, канадски, европейски и гр. научни сдружества по белодробни болести. Изключение не прави и Българското

сдружество по белодробни болести: „Национален консенсус за ХОББ (определение, диагноза и лечение)“ – 1996 г. и „Глобална стратегия за диагноза, лечение и профилактика на ХОББ“ – 2002 г. Това потвърждава и интереса към ХОББ като заболяване с голяма и нарастваща честота и смъртност в световен мащаб.

Дефиницията на ХОББ непрекъснато се осъвременява – с прибавяне или изваждане на определени изрази. Така в дефиницията от 2001 г. са изхвърлени определенията „емфизем“ и „хроничен бронхит“ (първото е патологоанатомично определение, а второто не отразява въздействието на ограничаването на въздушния поток върху заболяемостта и смъртността) и се подчертава наличието на патологичен възпалителен отговор. В дефиницията от 2006 г. е добавен изразът „ХОББ е лечимо и предотвратимо заболяване“, а в тези от 2007 г. и 2008 г. е поставен нов текст „...с някои извънбелодробни последици (следствия, резултати), които могат да допринесат за тежестта при индивидуални болни.“

Съвременните епидемиологични проучвания откриват факта, че честотата и смъртността при ХОББ са по-големи от досега предполагаемите. За периода 1990 – 2004 г. честотата на ХОББ е 7,5% (ERJ 2006; 28:523; извадка от 37 проучвания). Проведеното през 2007 г. епидемиологично проучване в 12 града в света, т. н. BOLD STUDY (Lancet 2007; 370:741) установява по-висока честота – 10,1% (мъже 11,8%, жени 8,5%), ХОББ се нарежда на 12 място по честота в света. По-често боледуват възрастните над 60 години и мъжете, като в последните години честотата сред жените расте и се приближава до тази сред мъжете. По данни на СЗО и Световната банка от Global Burden of Disease Study ХОББ е 4 водеща причина за смърт в света с 2,7 милиона смъртни случаи (мъже 1,41 милиона, жени 1,34 милиона) – 4,8% от всички смъртни случаи (ERM, 2006; 11/38:41). През 1990 г. ХОББ се нарежда на 6 място като водеща причина за смърт, през 2006 г. – тя е на 4 място. Предполага се, че през 2020 г. ще заеме 3 място в света. По данни на Британската асоциация за белодробни болести смъртността при ХОББ надхвърля тази от рак на простата при мъжете и от рак на млечните жлези при жените. Всеобщо е мнението, че ХОББ е подценено заболяване по отношение на честотата и смъртността и остава

недиагностицирано (около 50%) или късно диагностицирано.

Преките и непреките икономически разходи са големи; за ЕС те възлизат на 38,6 милиарда евро, а за САЩ – 32,1 милиарда долара годишно.

Въпреки че все още тютюнопушенето се счита за водещ рисков фактор в глобален мащаб (нараснало е тютюнопушенето при жените в напредналите страни), днес се посочва растящата значимост и на други рискови фактори – генетични (дефицит на алфа1-антитрипсин); инхалиране на професионални прахове във въздуха и др., на химикали (пари, гразнителни, дим); замърсяване на въздуха в помещението – най-вече от употреба на биогорива за отопление, за готвене (при недостатъчно проветряване) при жените в страни с нисък доход, в транспорта, локомотиви, автомобили и др.

При болните от ХОББ се установяват редица други заболявания (сърдечно-съдови, ендокринни, мускулно-скелетни, стомашно-чревни), чиято етиология – (тютюнопушене) и патогенеза – (хронично възпаление) – е същата, както и при ХОББ. Това дава основание на някои автори да считат, че ХОББ не е заболяване **само** на белия дроб, а се проявява като **системно заболяване**, като с него са свързани **системни последици** – **извънбелогробни прояви**, които са в преки причинно-следствени връзки с ХОББ и **придружаващи заболявания**. Като доказателства за това се сочат: екзацербациите на ХОББ, които водят до увеличаване на честотата и заглъбочаване на тези заболявания; повишените нива на маркерите на системното хронично възпаление (провъзпалителни медиатори в периферната кръв – CRP, TNF-alpha, IL-6, IL-8, ICAM), повишеният окислителен стрес, кортикоостероидната резистентност и др., особено при обостряне на ХОББ. Иммунната дисрегулация – променен Т- и В-клетъчен отговор, установена при ХОББ, се намира и в периферната кръв, т.е. разпространява се в други органи и системи. Болните от ХОББ умират значително по-често от **системните последици**, отколкото от самата ХОББ. Тази **хетерогенност** на проявите на ХОББ, очертаваща го като **системно заболяване**, е причината да се говори за **хроничен системен възпалителен синдром**. Официалното становище на GOLD 2008 е, че ХОББ трябва да се разглежда като **белогробно заболяване с някои значими извънбелогробни последици (прояви) и придружаващи заболявания**, които могат да допринесат за тежестта на болестта при индивидуални болни и трябва да се имат предвид при оценка на тежестта за определяне на лечението. Приема се, че при ХОББ има различни други заболявания, свързани с тютюнопушене или с възрастта, и че **тя самата** има също **значими извънбелогробни (системни) последици (следствия, резултати)**, които водят до съпровождащи (коморбидни) заболявания.

Всичко това характеризира ХОББ като **интердисциплинарен медицински проблем**. При диагнос-

тичната обработка на болните с ХОББ трябва да се обърне дължимото внимание и на тези заболявания, както и при изграждане на терапевтичния план с оглед на постигане на максимална лечебна ефективност.

Ново развитие в нашите представи за ХОББ е изграждането на отделни **фенотипи** на заболяването. Сегашната класификация на ХОББ не взема предвид въобще нейната **хетерогенност** – т. е. че тя представлява спектър от припокриващи се заболявания с различна степен на засягане на дихателните пътища и белогробния паренхим, с различни нюанси в етиология, патогенеза, патофизиология, рентгенов образ, клинично протичане, прогноза и изход. Тези фенотипи включват **различия в**: честотата на екзацербациите, кахекията, скоростта на спадане на белогробната функция, частичната обратимост на бронхообструкцията, рентгеновия образ, клиничната картина и отговора към лекарствената терапия. Тези фенотипи могат да бъдат нашироко класифицирани в една от трите групи: физиологична, рентгенова и клинична. Генетичната променливост (Gly16 вариант) на гена ADRB2, свързан с предразположението към ХОББ, определя фенотипа на въздухоносните пътища, което създава възможности за лекарствено повлияване на факторите, определящи тези фенотипи. Още през 1983 г. проф. П. Добрев в монографията си „Хронична обструктивна белодробна болест“ говори за различни форми на ХОББ (бронхитна, емфиземна, смесена и алергична) и очертава тяхната патогенеза (стр. 79–94). Въпросът е разработен впоследствие от него и сътрудниците му от Института по белодробни болести, в редица научни публикации и дисертации.

Съгласно GOLD 2008 спирометричната класификация на тежестта на ХОББ има 4 степени: I степен – **лека** – $FEV_1/FVK < 0,70$ и $FEV_1 > 0,80$ от предсказания; II степен – **умерена** – $FEV_1/FVK < 0,70$ и $50\% < FEV_1 < 80\%$ от предсказания; III степен – **тежка** – $FEV_1/FVK < 0,70$ и $30\% < FEV_1 < 50\%$ от предсказания и IV степен – **много тежка** – $FEV_1/FVK < 70\%$ и $FEV_1 < 30\%$ от предсказания или $FEV_1 < 50\%$ от предсказания + хронична дихателна недостатъчност.

Особено голяма динамика претърпяха познанията ни за патогенезата и патофизиологията на ХОББ. Към досега известните механизми на хронично възпаление (в резултат на експониране на инхалирани вредни частици и газове) с участието на различни клетки (макрофаги, неутрофили, Т-лимфоцити (CD8+), епителни клетки, дендритни клетки), чието активиране освобождава различни медиатори (LTB4, IL-8, TNF-а), нарушен баланс протеазантипротеази и оксидантен стрес, тоест на патологични процеси, развиващи се на клетъчно и хисто-химично ниво, днес, като развитие в дълбочина, се включват имунни и генетични регулиращи процеси. Оксидативният стрес се дължи на оксиданти, съдържащи се в цигарения дим, в замърсения въздух, в праховите частици, в

газовете и биогоривата, но те могат да се генерират и от активирани възпалителни клетки, като неутрофили и макрофаги. С това се обяснява защо оксидативният стрес продължава и след спиране на тютюнопушенето. Оксидативният стрес води до следните вредни последици: 1) активиране на противовъзпалителния транскрипционен фактор – **нуклеарен фактор НК**, с последващо включване на много възпалителни гени (CXCL, CXCL8, матрикс-металопротеиназа-9 и трансформиращ растежен фактор- β), допринасящи за неутрофилно възпаление, емфизем и фиброза на малките дихателни пътища; 2) потиска се активирането и експресията на един ключов нуклеарен ензим – **хистондеацетилаза**, потискащ активирането на възпалителните гени и медирането на противовъзпалителния ефект на глюкокортикостероидите. Резултатът е засилване на възпалението и на кортикостероидната резистентност – ключови молекулярни дефекти на ХОББ; 3) води до ускорено остаряване на белия дроб, като потиска анти-остаряващите молекули с последващо намаляване на белодробната функция.

На оксидативния стрес се противопоставят: **екзогенни** (Vit A, C, E) и **ендогенни** антиоксиданти (superoxide dismutase, glutamine peroxidase, glutamine reductase, catalasa, hem-oxigenase). Гените, кодиращи ендогенните оксиданти, се регулират от **нуклеарен свързан фактор 2** (Nrf2), който в цитоплазмата е свързан с богат на цистеин протеин – Кеар-1, свързан с липиден ензим, превръщащ Nrf2 в мишена за разрушаване от протеази. Оксидантите окисляват цистеина на Кеар-1 и го отделят от Nrf2, което предпазва последния от деградация. Следва свързване на Nrf2 с над 200 антиоксидантни и детоксифициращи ензими като HO-1, глутамин пероксидаза, глутамин-S-трансфераза, глутамин-редуктаза, гама-глутаминцистеин синтетазатиоредуксин, каталаза и др. Протеинът DJ-1 (или PARK7) действа като стабилизатор на Nrf2 и подпомага активността му. Така експонирането на действието на антиоксиданти засилва активността на ендогенните антиоксиданти да се противопоставят на нарастващия оксидативен стрес и да се възстанови нормалното оксидативно/антиоксидантно равновесие.

Nrf2 играе важна роля за защита на белия дроб от оксидативния стрес. Оксидативният стрес с продукция на оксиданти регулира стабилизиращата роля на протеина DJ-2 и води до дефекти в Nrf2 при болните от ХОББ с последваща деградация на Nrf2 и регулиран антиоксидантен отговор. Генетични вариации в регулирането на протеина DJ-1 обясняват регулирането му в белите дробове на пушачи с ХОББ, но не и при пушачи без ХОББ. Това би могло да обясни развитието на ХОББ при 20% от пушачите, т.е. при тези с регулиран протеин DJ-1 в белите им дробове.

Nrf2 има важна роля за защита спрямо някои карциногени в цигарения дим чрез регулиране на експресията на детоксифициращи ензими. Неговата дегра-

дация би могла да обясни развитието на белодробен рак при болните с ХОББ.

Усилията за намаляване на оксидативния стрес при болните с ХОББ регулира степента на хроничното възпаление и на кортикостероидната резистентност. За съжаление, сега действащите антиоксиданти (витамин А, С, Е, N-acetylcysteine и др.) показват слаба активност за намаляване на прогресията и екзацербациите на ХОББ. Предлага се по-ефикасен подход – нормализиране на нивото на Nrf2 чрез потискане действието на протеина Кеар1. Това се постига *in vivo* и *in vitro* със съединението **sulforaphene**, намиращо се в **броколите** и в **хрянна**. Според експериментални изследвания sulforaphene възстановява регулирания в човешкия бронхиален епител DJ-1 (Mallhotra). Търсенето на нови съединения, които да възстановят активността на протеина DJ-1 и оттам на активността на Nrf2, разкрива нови подходи в лечението на ХОББ.

Развитие има и в методите за диагноза и оценка на ХОББ. Спирометрията е златният стандарт, като най-възпроизводима, стандартизирана и обективна. Ограничението на въздушния поток се изследва със следбронходилататорния ФЕО₁/ФВК <0,70 и ФЕО₁ <80% от предсказаните стойности. Натрупаните в последните години наблюдения показват, че оценката на промените в клиничното състояние, резултатите от лечението и качеството на живот на болните от ХОББ не винаги корелират с промените във ФЕО₁. Наред с данните от спирометрията за оценка на прогресирането на ХОББ, качеството на живот и ефекта от терапията, се въвеждат и методи за оценка на: задуха с различни диспноични скали (на Борг, на Американското торакално общество, визуална аналогова скала, диаграма за кислородна оценка, базисен и/или транзиторен диспноичен индекс, диспноичен въпросник на Университета в Синсинати); вербална оценка на диспнеята с коригираната скала на Симон за оценка на физическия капацитет; 6- или 12-минутния тест с ходене, совалковия тест, вербална оценка на диспнеята, тредмила за оценка качеството на живот – различни въпросници (респираторен въпросник на Св. Георги и др.). Бронходилататорният тест е положителен при увеличение стойностите на ФЕО₁, едновременно по-големи от 200 ml, и е с 12% над стойностите на ФЕО₁ преди бронходилатацията. Метод за оценка на тежестта на ХОББ и предсказване изхода е BODE-индекса, Body mass index (индекс на телесната маса), obstruction of airways (обструкция на дихателните пътища), Dyspnea (задух), Exercise Capacity (физически капацитет). Бронхообструкцията се измерва със стойности на ФЕО₁, степента на задуха – по модифицираната скала на Медицинския изследователски съвет, а физическият капацитет – с теста за 6-минутното ходене. Получените резултати се оценяват по точкова система (от 0 до 3), сумират се, по скала се прави оценка за тежестта и се предсказва изхода от заболяването.

Въпреки реалния напредък, реализиран в лечението на ХОББ с въвеждане на редица по-ефикасни лекарствени средства и схеми на лечение, все още нито едно от тях не е доказало, че променя продължителния спад на белодробните функции – отличителния белег на заболяването. Все още терапията има за цел да намали симптомите и/или усложненията и да редуцира екзацербациите. Водеща роля играят бронходилататорите, използвани инхалаторно – бета₂-агонисти, антихолинергитици (с кратко или продължително действие), метилксантини – приложени самостоятелно или в комбинации. Счита се, че прибавяне към бронходилататорите на редовно лечение с инхалационни кортикостероиди е подходящо при симптомна ХОББ с FE₁ <50% от предвидения (стадий III тежък ХОББ и стадий IV много тежък ХОББ) и при екзацербации (GOLD 2008). При болните от ХОББ над 65 г. да се прилага пневмококова поливалентна ваксина. Антиоксидантната терапия с N-acety-cysteine е без ефект върху честотата на екзацербациите, освен при болни, нелекувани с инхалаторни кортикостероиди.

Белодробната рехабилитация намери своето място в лечението на болните с ХОББ (нефармакологична терапия) с трите компонента: физическа тренировка, хранителен режим и обучение с най-малка продължителност от 6 седмици, прилагана във всички стадии на заболяването, както в болнична, така и в доболнична и домашна обстановка. Ползата от рехабилитацията е: подобрява физическия капацитет, качеството на живот и преживяемостта, като намалява усещането за задух, броя и продължителността на хоспитализациите, напрежението и депресията.

Водещо нефармакологично лечение за болни с много тежък ХОББ (IV стадий) при PaO₂ между 55 и 60 mmHg и SaO₂ 88–90% е терапията с кислород, която се прилага продължително (над 15 часа дневно) и непрекъснато; тя се използва и при екзацербации на ХОББ и за облекчение на тежкия задух. Прилага се най-добре с лицева маска с кислородна концентрация 24–35% или с назален катетър. Задачата ѝ е да увеличи PaO₂ най-малко до 60 mmHg и SaO₂ – най-малко до 90%.

Като мерки за поддръжка на вентилацията при болни с остра и тежка дихателна недостатъчност при съответни показания се предпочитат неинвазивната пред механичната вентилация.

Динамика се отбелязва и в методите на хирургично лечение на ХОББ. При булосен емфизем – булектомия, извършена торакоскопично (декомпримира белодробния паренхим от съседни участъци и подобрява вентилацията). Хирургичното редуциране на белодробния обем (lung volume reduction surgery) редуцира хиперинфлацията и подобрява механичната ефективност на респираторните мускули. Белодробната трансплантация при подбрани болни с много напреднал стадий на ХОББ подобрява функционалния капацитет и качеството на живот.

Приложение на инвазивната бронхология в лечението на ХОББ. Поставят се с помощта на фибробронхоскоп едноръчни клапи в сегментните бронхи на най-засегнатите от емфизема участъци на белия дроб. Тези клапи не пропускат въздуха при инспирация, но го пропускат при експирация, като едновременно с това пренасочват въздушната струя към здравите участъци на белите дробове. Наблюдават се благоприятни промени в регионалните белодробни обеми – намаление в горните, а увеличение в долните белодробни дялове, подобрене в качеството на живот и тенденция за удължаване на разстоянието, изминавано за 6 минути ходене. През януари 2009 г. Food and Drug Administration (FDA) в САЩ счита, че липсват достатъчно доказателства за ползата от ендобронхиалните клапи при лечение на ХОББ, които да надхвърлят риска от имплантирането на ендобронхиалните клапи (странични явления, по-често хоспитализации).

В последните години се отбелязва интерес към нови алтернативни методи, като ендобронхиалните клапи, които да подобряват изхода и да намалят усложненията от LVRS, като ендобронхиална оклузия с фибриново лепило, ендобронхиални блокери (тапи), бронхиална фенестрация и байпас на дихателните пътища (Exhaled Airway Bypass). Предварителните данни за тези нови методи са обещаващи, въпреки че е много рано за окончателни заключения за успеха на тези нови методи.

Хроничната обструктивна белодробна болест, главна причина за заболяемост, болестност и смъртност в глобален аспект, особено сред възрастното население с висок процент на трайна инвалидност, се налага днес не само като медицински, но и като социално-икономически проблем. Не е чудно, че понастоящем усилията на медицинската обществена са насочени към решаване на всеотрапните прояви на това заболяване. Постигнати са успехи в разгадаване на нейната патогенеза и патофизиология, реална основа за изграждане на ефективна диагноза, лечение и профилактика. Безспорно началото е поставено, но все още трябва да се извърви дълъг път. Успехът трябва да бъде резултат от обединените усилия на различни медицински специалности, тъй като ХОББ с нейната хетерогенност представлява интердисциплинарен проблем. Наред с това е необходимо активното участие на обществеността и реалната помощ на държавните организации. Необходима е широка разяснителна и просветна дейност сред населението за запознаване с болестта, нейните прояви, особено рисковите фактори и възможности за профилактика и лечение, посвещаване на медицинската общественост, на цялото общество и на редица правителствени и неправителствени организации на философията „ти можеш да се научиш да контролираш това заболяване (ХОББ), вместо да му позволиш то да контролира теб.“

Литературната справка обхваща 325 източници и е на разположение на желаещите при автора на статията.